

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Département de neurologie
Division EEG

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur G. GAUTHIER
Dr. A. BEUMANOIR P.D.

L'EFFICACITÉ
DU DI-N-PROPYLACÉTATE DE SODIUM
(DÉPAKINE)
EN MONOTHÉRAPIE
DANS LES ABSENCES SIMPLES
ET COMPLEXES

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

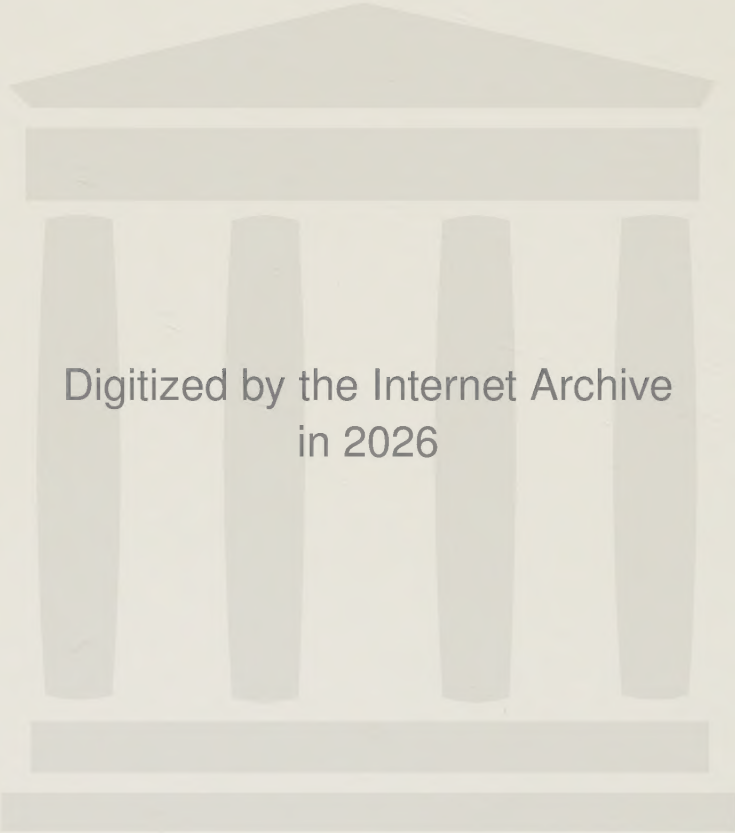
Samuel J. POTOLICCHIO, Jr.

des
U.S.A.

THÈSE N° 3576

IMPRIMERIE «LES PRESSES DE SAVOIE»
AMBILLY - ANNEMASSE

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0022

L'EFFICACITÉ
DU DI-N-PROPYLACÉTATE DE SODIUM
(DÉPAKINE)
EN MONOTHÉRAPIE
DANS LES ABSENCES SIMPLES
ET COMPLEXES

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Département de neurologie

Division EEG

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur G. GAUTHIER

Dr. A. BEAUMANOIR P.D.

**L'EFFICACITÉ
DU DI-N-PROPYLACÉTATE DE SODIUM
(DÉPAKINE)
EN MONOTHÉRAPIE
DANS LES ABSENCES SIMPLES
ET COMPLEXES**

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Samuel J. POTOLICCHIO, Jr.

des

U.S.A.

THÈSE N° 3576

IMPRIMERIE «LES PRESSES DE SAVOIE»

AMBILLY - ANNEMASSE

1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Gérard GAUTHIER et Dr Anne R. BEAUMANOIR, chargée de cours et privat-docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen :
Marcel JENNY.

Genève, le 28 mars 1977.

Thèse N° 3576.



TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	1
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	3
1. Matériel	3
2. Méthode	4
A. Etude EEG	6
B. Etude pharmacodynamique	6
C. Etude psychométrique	8
D. Appréciation des effets sur les crises comitiales	9
E. Protocole expérimental	9
III. RÉSULTATS	10
1. Action anticonvulsivante du DPA	10
A. Etude double aveugle DPA-Placebo (Groupe A)	10
B. Etude double aveugle DPA-Placebo et DPA-autres médicaments anticonvulsivantes (Groupe B)	12
1) Comparaison effets DPA-Placebo	12
2) Comparaison effets DPA-autre anticomitial	14
3) Comparaison effets DPA-polythérapie	15
C. Etude substitution DPA-autres anticonvulsivants (Groupe C)	16
1) Comparaison DPA en monothérapie - autres médicaments	16
2) Comparaison DPA en polythérapie - autres médicaments	18
D. Effets du DPA employé en monothérapie selon la forme de comitialité	19
2. Etude pharmacologique	22
A. Taux sérique du DPA	22
B. Interaction entre le PB et le DPA	24
C. Interaction entre la DPH et le DPA	24
D. Examens complémentaires	24
E. Effets secondaires	26
3. Corrélation entre scores aux tests psychométriques et taux sanguins des médicaments	26
A. Résultats du Groupe I, DPA-Placebo	28
B. Résultats du Groupe II, DPA-autres médicaments	28
C. Résultats obtenus chez les patients ayant présenté des crises ou des décharges infracliniques pendant les tests psychométriques	31
4. Etude EEG	32
A. Etude du rythme fondamental	32
B. Etude radiotéléencéphalographique : décharges généralisées et taux sérique du DPA	33
C. Illustrations	33
IV. DISCUSSION	41
V. RÉSUMÉ	44
VI. BIBLIOGRAPHIE	46

ABRÉVIATIONS

abs	absences
bifr.	bifrontales
Carb	carbamazepine
Clon	clonazepam
c/s	cycles par seconde
déch.	décharges
DPA	dipropylacétate de sodium
DPH	diphénylhydantoïne
E	erreur type
EBFRT	épilepsie bénigne à foyer rolando-temporal
EEG	électroencéphalographique, électroencéphalogramme
EFGS	épilepsie focale à généralisation secondaire
EGP	épilepsie généralisée primaire
EGS	épilepsie généralisée secondaire
EPsM	épilepsie psychomotrice
FM	modulation de fréquence
foc.	focales
fréq.	fréquent
GABA	acide gamma amino-butyrique
g/h	généralisées par heure
GM noct	grand mal nocturne
HC	hémiconvulsions
Hémipl I	hémiplégie infantile
HPN	hyperpnée
IMC	infirmité motrice cérébrale
intercrit	intercritique
mg/l	milligrammes par litre
N	nombre
obs.	observation
p	probabilité
PB	phénobarbital
phen	pheneturide
PM	petit mal
PM compl	petit mal complexe
PM-GM	petit mal - grand mal
PM-GM ph	petit mal - grand mal photosensible
po	pointe-onde
P.P.M.	pulse position modulation
p RT	pointe-onde rolando-temporale
r	coefficient de corrélation
QI	quotient intellectuel
SLI	stimulation lumineuse intermittente
Sux	éthosuximide
toniq.	tonique
μ mol/l	micromole par litre
σ	écart type

I INTRODUCTION

Le sel de sodium de l'acide di-n-propylacétique dont l'effet anticonvulsivant a été décrit pour la première fois par MEUNIER en 1963 (68) est un acide gras à chaîne linéaire symétrique synthétisé par BURTON dès 1881 (16).

Testé sur divers modèles de l'épilepsie généralisée, l'action protectrice du dipropylacétate de sodium (DPA, Dépakine*) contre les crises pentylenetétrazoliques chez la souris (100), les crises photosensibles du babouin Papio-Papio (79), les crises induites chez le rat par le dioxyde de carbone (100) a été démontrée. Le DPA protège, mais de façon moins évidente que d'autres médicaments majeurs, la souris contre les crises de l'électrochoc (69, 100).

Le DPA réduit la durée et la diffusion de la post-décharge chez le chat porteur de lésions corticales et hippocampiques dues au cobalt (72, 73). Avec des doses réservées à l'animal (100 à 300 mg/kg/jour, soit 666 à 1997 μ mol/kg/jour) on obtient une réduction de la durée des post-décharges et une diminution de l'effet d'embrasement (kindling effect) obtenue chez le chat par stimulation du noyau amygdalien (101).

Récemment LOCKARD et collaborateurs (59) ont démontré que le DPA, utilisé à des taux sériques usuels chez l'homme (90 à 110 mg/l, soit 600 à 732 μ mol/l), atténue la tendance à la généralisation secondaire des crises provoquées par une lésion à la crème d'alumine du cortex sensorimoteur du singe.

Le mécanisme d'action du DPA semble lié à une élévation de l'acide gamma amino-butyrique (GABA) au niveau du cerveau (38, 97). Le DPA agirait en inhibant les deux enzymes mitochondriales, la GABA transaminase

* Dépakine, Laboratoires LABAZ

et la déshydrogénase semi-aldéhyde succinique, responsables de la dégradation du GABA en succinate (38).

En utilisant des agents chimiques susceptibles d'inhiber la synthèse du GABA, il est possible d'obtenir des crises convulsives (38). MAO (63) a démontré que la rupture de l'équilibre GABA/guanosine monophosphate cyclique provoque des crises chez le rat lorsque le GABA est diminué. Le DPA à hautes doses rétablit l'équilibre entre ces deux enzymes et contrôle les crises (53).

Les données de la littérature clinique concernant l'effet anticonvulsivant du DPA sont actuellement nombreuses (2 à 3, 8 à 9, 11 à 12, 14 à 15, 17 à 18, 20, 24 à 28, 32 à 33, 39 à 40, 42 à 44, 45 à 46, , 49, 52, 54 à 55, 60 à 61, 65 à 67, 70, 75, 80, 88 à 89, 91, 93 à 96, 99, 103 à 104, 106 à 107).

Le plus souvent le DPA est employé comme adjuvant d'une thérapeutique anticonvulsivante considérée majeure. Seul SUZUKI (99) a établi dans une étude double aveugle la similarité des effets du DPA et de l'éthosuximide en monothérapie chez 15 patients présentant des absences simples ou complexes.

Les résultats favorables obtenus par d'autres auteurs et sur d'autres formes de comitialité peuvent être discutés notamment lorsque le DPA est utilisé comme adjuvant d'une thérapeutique par les barbituriques ou la diphénylhydantoïne (DPH). En effet, le DPA augmente la concentration sanguine du phénobarbital (PB) de 25 à 100% (106) tandis qu'il diminue celle de la DPH (35).

Bien que le DPA soit utilisé en Europe depuis plus

de 10 ans, les études réalisant des corrélations entre le taux sérique du produit, ses effets anticonvulsivants et éventuellement psychiques sont relativement peu nombreuses (6, 12, 17, 19, 21, 26, 44 à 45, 54, 61 à 62, 71, 91, 107) et souvent critiquables, comme le remarquent SIMON et PENRY (98), par le manque de protocole expérimental bien défini.

Notre étude vise à établir une corrélation entre le taux sérique du DPA, son effet anticonvulsivant selon la forme des crises épileptiques, ses effets sur les scores à des tests psychométriques et sur les activités EEG.

Elle a été effectuée en respectant le protocole clinique (phase III) proposée par la commission des drogues de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (81).

II MATERIEL ET METHODE

1. Matériel

Cinquante-quatre patients constituent le matériel d'étude. Parmi ceux-ci: 46 enfants et adolescents épileptiques (39 ambulatoires, 7 en institution); 5 anciens épileptiques (arrêt du traitement sans réapparition de crises depuis plusieurs années : 3 à 9 ans); 3 sujets non épileptiques.

L'âge actuel varie de 2 à 24 ans (moyenne: 12 ans 4 mois). Le début de la comitialité se situe entre 23 mois et 13 ans (moyenne: 5 ans 2 mois).

En dehors de 4 cas d'épilepsie bénigne à "foyer

rolandique" qui, délibérément, ne sont pas traités, l'étude inclut 5 autres patients sans traitement depuis plusieurs mois ou années et 4 malades chez lesquels l'étude aboutira à l'arrêt de la thérapeutique devenue inutile. Chez ces 9 patients sans traitement à la fin de l'expérience, les crises ont débuté entre 23 mois et 12 ans (moyenne: 6 ans 1 mois). Pour ces 9 malades, la période active de la maladie est donc en moyenne de 4 ans 10 mois.

Quarante-huit des cinquante-quatre patients sont suivis par le même médecin depuis plusieurs mois ou années (3 mois à 9 ans). Sauf exception, la forme de la comitialité a été établie sur les données fournies par l'enregistrement EEG ou radiotéléencéphalographique d'une ou de plusieurs crises. En se conformant partiellement à la classification internationale des épilepsies (34), la casuistique concernant les épilepsies actuellement "actives" ou traitées comportent:

19 épilepsies généralisées primaires (EGP) dont:

- 9 observations d'absences simples (PM)
- 3 observations d'association absences, myoclonies et crises tonico-cloniques (PM-GM)
- 5 observations d'absences, de myoclonies parfois de crises grand mal photosensibles (PM-GM ph)
- 1 observation de petit mal associé à des hémiconvulsions (PM + HC)
- 1 observation de grand mal exclusivement nocturne (GM noct.)

7 observations de petit mal complexe ou "intermédiaire":
absence myoclonique prolongée, absence avec manifestations végétatives ou automatiques (PM compl);
1 observation présente des hémiconvulsions (PM compl + HC)

5 observations d'épilepsie bénigne à foyer rolando-temporal (EBFRT).

4 observations d'épilepsie complexe avec crises de type petit mal complexe, crises toniques, crises grand mal, et parfois crises focales. Cette symptomatologie épileptique est associée à d'autres signes neurologiques et psychiques. Ces 4 sujets sont porteurs d'une épilepsie généralisée secondaire (EGS) associée à une infirmité motrice cérébrale (IMC) dans 2 observations.

3 observations d'épilepsie focale complexe de type psychomoteur (EP_{sM}) dont 1 observation présente des hémiconvulsions ($EP_{sM} + HC$).

4 observations d'épilepsie focale simple (EFS); 3 de ces sujets sont atteints d'hémiplégie infantile (Hémipl I).

6 observations d'épilepsie focale simple à généralisation secondaire (EFGS); 4 de ces sujets sont des IMC, les 2 autres sont porteurs d'une valve de SPITZ-HOLTER pour dérivation d'hydrocéphalie. Les crises sont des hémiconvulsions (HC) ou des crises focales à généralisation rapide sous forme d'absence complexe (PM compl).

Des examens neuroradiologiques (24 pneumoencéphalographies, 11 artériographies) ont contribué chez 25 patients à l'établissement du diagnostic de la forme de comitialité.

Au début de l'étude, 21 sujets ne prennent pas de médicaments et 33 sont traités par un ou plusieurs anti-épileptiques. Parmi ceux-ci, 17 reçoivent du DPA: 5 cas

en monothérapie, 12 en polythérapie.

Le but de l'étude étant d'apprécier l'effet du DPA employé en monothérapie, les observations ont été regroupées en tenant compte du traitement préexistant; Groupe A: absence de traitement (21 obs.); Groupe B: traitement comportant du DPA (17 obs.); Groupe C: mono ou polythérapie à l'exclusion du DPA (16 obs.).

L'évaluation se fonde sur les résultats obtenus par substitution médicamenteuse au cours d'étude double aveugle. Tous les malades, durant une période de 3 à 6 mois, ont été examinés à 2, 3 ou parfois 4 reprises selon le même protocole, comportant: EEG continu, tests psychométriques et dosages sanguins des médicaments.

A. Etude EEG

Chaque séance comporte un enregistrement radiotélé-encephalographique (TELEVAR P.P.M.-FM) couplé à un enregistrement vidéoscopique de 3 à 4 heures. Le nombre des dérivations EEG est de 8, l'enregistrement est bipolaire. Les modifications du tracé EEG standard (effectué en fin de séance) et radiotéléencéphalographiques sont évaluées selon la méthode visuelle par 2 électroencéphalographistes séparément. Les décharges épileptiques: pointes, pointes-ondes focales, diffuses, bilatérales synchrones ou asynchrones intercritiques et infracliniques sont notées par 2 examinateurs. Les décharges critiques et leur accompagnement clinique sont étudiées directement puis sur écran vidéo par 3 neurologues qui confrontent leurs observations.

B. Etude pharmacodynamique

Il a été recommandé à tous les patients d'absorber la médication au cours des repas. Le directeur du travail

ne communique pas aux expérimentateurs la thérapeutique actuelle et il est le seul des examinateurs avec le chimiste clinicien (Dr. A. DEOM, laboratoire central, Hôpital Cantonal, Genève) à connaître le taux sanguin des médicaments.

Le prélèvement sanguin s'effectue au cours de chaque séance (séparée les unes des autres de 4 à 10 semaines) 4 heures après la dernière prise du ou des médicaments.

Le phénobarbital (PB), la diphenylhydantoïne (DPH), et le dipropylacétate de sodium (DPA) ont été dosés. Pour ces 3 médicaments, les taux thérapeutiques efficaces testés en monothérapie dans notre laboratoire sont:

- PB entre 16 et 22 mg/l (soit 69 à 95 μ mol/l)
- DPH entre 3 et 6 mg/l (soit 12 à 24 μ mol/l)
- DPA entre 50 et 120 mg/l (soit 333 à 800 μ mol/l)

La technique employée pour le dosage sérique du DPA est une variante de celle de DIJKHUIS et VERVLOET (29). La méthode comprend la déprotéinisation du sérum par l'acide perchlorique, l'extraction par le tétrachlorure de carbone, et l'analyse directe par chromatographie en phase gazeuse, avec détecteur à ionisation de flamme (CARLO ERBA). L'étalon interne est l'acide cyclohexanecarboxylique. La température du four est de 195°C, celle de l'injecteur de 250°C. Le débit du gaz porteur (azote) est de 40 ml par minute.

Dans toutes les expériences le sérum a été séparé dans un délai qui ne dépasse pas 2 heures après son prélèvement.

Afin d'évaluer l'effet du médicament en fonction de son mode d'absorption (solution, comprimé, dragée), le

taux sérique du DPA a été étudié à plusieurs reprises durant 24 heures chez 7 sujets.

Les interactions médicamenteuses ont été également notées. Chez 6 patients choisis au hasard, la formule sanguine et les fonctions hépatiques ont été contrôlées par des examens répétés. Durant l'expérimentation le DPA est prescrit en solution chez 29 patients, en comprimé chez 18, et en dragée chez 7.

C. Etude psychométrique

Durant l'examen radiotélencéphalographique, des tests psychométriques sont effectués. La batterie comporte:

1. le test de WECHSLER pour l'appréciation du quotient intellectuel (105);
2. le test de BENDER pour l'appréciation de l'orientation spatiale (108);
3. les tests de STAMBACH pour l'appréciation du quotient moteur (108);
4. les tests de STAMBACH pour l'étude du rythme et du style moteur (108);
5. les tests de REY pour l'appréciation de la mémoire spatiale et de la mémoire verbale (86 à 87).

Cette batterie a le double avantage d'être bien standardisée pour la population francophone de Genève et d'avoir une structure assez similaire à celle de HALSTEAD-REITAN (41, 85), utilisée le plus souvent dans les études cliniques des anticonvulsivants (30 à 31). Afin d'éliminer l'apprentissage, les items des tests psychométriques sont modifiés à chaque examen. Les scores individuels pour chaque épreuve ont été normalisés en tenant compte des barèmes établis pour l'âge du patient. Une comparaison statistique (test de STUDENT) des moyennes des scores par groupe a été réalisée.

L'étude simultanée radiotélencéphalographique et psychométrique permet d'une part d'apprécier l'influence des décharges critiques et infracliniques sur les performances psycho-intellectuelles, d'autre part d'étudier certains facteurs inhibiteurs ou déclencheurs de la décharge.

D. Appréciation des effets sur les crises comitiales

L'appréciation des effets sur les crises comitiales est basée sur les données de l'entourage familial, scolaire et éducatif, ainsi que sur le nombre de décharges épileptiques focales, plurifocales ou généralisées, infracliniques ou accompagnées de manifestation cliniques enregistrées au cours des examens radiotélencéphalographiques.

E. Protocole expérimental

Il comporte 2 à 4 examens effectués à des intervalles variant selon les patients entre 4 et 10 semaines. Chaque séance d'examens se déroule comme suit:

- interrogatoire des parents et du malade
- enregistrement radiotélencéphalographique: yeux ouverts 10 minutes, yeux fermés 10 minutes, épreuve d'hyperpnée (HPN) 4 minutes, et épreuve de la stimulation lumineuse intermittente (SLI) 4 minutes. L'enregistrement est poursuivi pendant l'examen psychométrique, puis durant une demi-heure environ sans consigne ni contrainte.
- A la fin de l'examen radiotélencéphalographique, c'est à dire 4 heures après la prise des médicaments, le sang est prélevé pour les dosages médicamenteux et un examen EEG standard est effectué.

prise des
médicaments

tests psychométriques

prise de
sang

0 heure

radiotélencéphalographie

4 h EEG standard

L'expérimentation a duré 6 mois.

III RESULTATS

1. Action anticonvulsivante du DPA

A. Etude double aveugle DPA-Placebo: Groupe A (Tableau I)

Parmi les 21 sujets du Groupe A, 9 sujets (obs. 13 à 21) nous intéressent particulièrement ici. Il s'agit de 5 malades ayant, sans avis médical, supprimé leur thérapeutique depuis plusieurs mois (obs. 13 à 16, et 18), et de 4 patients dont la comitialité généralisée primaire vient de se manifester (obs. 17, et 19 à 21). Soit d'emblée, soit après un temps probatoire de 1 mois en monothérapie DPA, les 9 malades ont reçu un "traitement" placebo.

Durant la période placebo, la fréquence des crises est variable d'une observation à l'autre: 1 crise grand mal chez un malade (obs. 15), 20 crises par jour chez un autre (obs. 17). L'enregistrement radiotéléencéphalographique met en évidence des décharges infracliniques, très fréquentes chez 3 patients (obs. 16 à 18), rares et de durée brève chez les autres. Chez 3 malades surviennent durant cet examen des crises d'absences simples ou complexes. Pour un taux sérique compris entre 56 et 99 mg/l (373 à 659 μ mol/l) les crises ainsi que les décharges infracliniques ont disparu chez 7 malades atteints d'épilepsie généralisée primaire.

Chez 2 sujets la rareté des crises (obs. 15) ou au contraire la fréquence des décharges intercritiques (obs. 16) ne permettent pas d'établir de conclusions fiables.

Chez les 4 patients souffrant d'une épilepsie bénigne à foyer rolando-temporal (EBFRT) et jusqu'alors non traitée, la prise quotidienne, durant 3 mois, donnant un taux sérique de 7 à 120 mg/l (47 à 799 μ mol/l) de DPA, n'intervient pas sur l'évolution de la comitialité.

Après la période probatoire DPA, 11 malades ne reçoivent pas de médication. Il s'agit des sujets non traités avant l'expérimentation à l'exception du malade, observation 9, chez lequel la prise de DPA a supprimé des pointes bifrontales préalablement caractéristiques.

Les 9 autres patients de cette série continuent de recevoir du DPA (taux sérique 60 à 98 mg/l), efficace en monothérapie chez 8 d'entre eux.

B. Étude double aveugle DPA-Placebo et DPA-autres
médications anticonvulsivantes: Groupe B (Tableau II)

1) Comparaison effets DPA-Placebo

Cinq parmi les dix-sept sujets du Groupe B (obs. 22 à 26) reçoivent avant l'étude du DPA (taux sérique 18 à 60 mg/l) en monothérapie. Ces patients sont atteints d'une comitialité généralisée primaire, de type petit mal absence (obs. 22, et 24 à 25), et de type photosensible (obs. 23 et 26).

Avec un taux sérique de DPA de 18 et 22 mg/l des crises persistaient chez 2 malades lors du premier examen (obs. 25 à 26), en outre déclenchaient chez l'un d'eux (obs. 25) des paroxysmes infracliniques de pointes-ondes généralisées. L'augmentation du taux sérique de DPA de 18 à 47 mg/l a entraîné la disparition de tout paroxysme chez le patient, observation 25. Pour un taux sérique de DPA de 60 mg/l, persistaient chez le malade, observation 26, de rares crises et décharges

TABLEAU II

Casuistique	Dose	Période	taux sérique (mg/l)	crises (fréq.)	déch. infraclin.	télémétrie déch. clin.	L'A monothérapie post exp. (mg/l)
22. 10 PM	4		DPA 60	0	0	0	0
23. 16 PM-GM ph 3			DPA 53	0	0	0	0
24. 12 PM	4		DPA 42	0	0	0	0
25. 8 PM	5		DPA 18	1-2/j	0	0	56
26. 16 PM-GM ph 8			DPA 22	5/sem	po 3c/s SLI	0	72

Casuistique	Dose	Période	taux sérique (mg/l)	crises (fréq.)	déch. infraclin.	télémétrie déch. clin.	L'A monothérapie post exp. (mg/l)
27. 14 PM	4		DPA 39 PB 13	0	0	0	0
28. 11 PM + HC	7		DPA 79 PB 15	0	0	0	125
29. 6 PM-compl 2			DPA 69 PB 26	20/j	0	0	90
30. 17 EP _M	11		DPA 23 PB 13	5/mois	0	0	72
31. 15 EFGS(IMG)	9		DPA 58 PB 15	6-7/j	déch. po diffuses 250 po g/h	0	90
32. 18 EFGS(IMG)	13		DPA 63 PB 1	3/j	0	0	80
33. 9 PM-compl 5			DPA 57 Sux --	20/j	0	2 abs compl (6 sec)	100

Casuistique	Dose	Période	taux sérique (mg/l)	crises (fréq.)	déch. infraclin.	télémétrie déch. clin.	L'A monothérapie post exp. (mg/l)
34. 17 EGS	14		DPA 79 PB 10 Clon -	2/min	déch. po rapides 5-6/min	7 abs toniq.	105 + Clon
35. 15 EGS(IMG)	14		DPA 96 PB 20 Clon -	20/j	déch. po diffuses	4 abs compl	120 + Clon
36. 13 EGS	11		DPA 78 PB 34 Sux --	rare	0	0	100 + PB 20 mg/l
37. 11 IM-compl + HC	8		DPA 54 PB 10 PB 8	2/mois	déch. temp. éche	0	70
38. 16 EP _M + HC	12		DPA 56 PB 6 Carb -	6/an	0	0	Carb + Clon

GROUPE B

Casuistique	Dose	Période	taux sérique (mg/l)	crises (fréq.)	déch. infraclin.	télémétrie déch. clin.	L'A monothérapie post exp. (mg/l)
39. 17 EGS	14		DPA 79 PB 10 Clon -	2/min	déch. po rapides 5-6/min	7 abs toniq.	105 + Clon
40. 15 EGS(IMG)	14		DPA 96 PB 20 Clon -	20/j	déch. po diffuses	4 abs compl	120 + Clon
41. 13 EGS	11		DPA 78 PB 34 Sux --	rare	0	0	100 + PB 20 mg/l
42. 11 IM-compl + HC	8		DPA 54 PB 10 PB 8	2/mois	déch. temp. éche	0	70
43. 16 EP _M + HC	12		DPA 56 PB 6 Carb -	6/an	0	0	Carb + Clon

infracliniques, qui ont été contrôlées avec un taux sérique de 72 mg/l de DPA.

La substitution du DPA par la solution placebo chez 3 malades préalablement indemnes de manifestations cliniques critiques (obs. 22 à 24) ne fait réapparaître ni crise, ni décharge EEG infraclinique.

2) Comparaison effets DPA-autre anticomitial

Sept patients du Groupe B reçoivent au début de l'expérimentation deux médicaments: du DPA (23 à 79 mg/l) et un autre anticomitial:

- PB (taux sanguin 13 à 26 mg/l) chez 5 malades (obs. 27 à 31);
- DPH chez 1 sujet (obs. 32) à un taux sanguin non efficace (1 mg/l);
- éthosuximide (Sux) dans 1 cas (obs. 33), taux sérique non dosé.

Une patiente de ce sous-groupe (obs. 27), indemne de crise avant l'expérience, ayant mal interprété la consigne, a supprimé toute médication. Les crises ne sont pas réapparues. Elle est actuellement sans traitement.

Chez les autres 6 patients, le médicament autre que le DPA a été supprimé progressivement tandis que la dose de DPA était maintenue ou augmentée.

Chez les 3 patients atteints de PM associé à HC (obs. 28), de PM compl. (obs. 29) et d'une EFGS (obs. 31), la suppression du PB entraîne une nette amélioration. La disparition des crises ne sera cependant obtenue qu'après augmentation du taux sérique de DPA.

En ce qui concerne l'observation 30 (EP_gM), la

suppression du PB et l'augmentation du taux sérique de DPA (23 à 72 mg/l) semblent avoir apporté une amélioration; la patiente signale en effet une diminution de la fréquence des crises; cependant les informations données ne nous paraissent pas très fiables.

La réduction des crises pour l'observation 32 doit être attribuée à l'augmentation du taux sérique de DPA et non à la suppression de la DPH donnée préalablement à un taux non efficace.

3) Comparaison effets DPA-polythérapie

Cinq patients (obs. 34 à 38) reçoivent avant l'expérimentation 3 médicaments: du DPA (taux sérique 54 à 96 mg/l) associé à 2 autres anticomitiaux:

- PB (taux sanguins 10 et 20 mg/l) et clonazepam (Clon - non dosé) chez 2 patients (obs. 34 à 35);
- PB (taux sanguin 34 mg/l) et éthosuximide (Sux - non dosé) chez 1 malade (obs. 36);
- PB (taux sanguin 10 mg/l) et DPH (taux sanguin 8 mg/l) chez 1 sujet (obs. 37);
- PB (taux sanguin 6 mg/l) et carbamazépine (Carb - non dosée) dans un cas (obs. 38).

La suppression des 2 anticomitiaux, autre que le DPA, entraîne une amélioration chez un patient (obs. 34). Chez 3 patients (obs. 35 à 37) les modifications thérapeutiques ont peu d'effet sur la situation clinique. Dans 1 cas (obs. 38) la monothérapie par le DPA (taux sérique 56 mg/l) se solde par une recrudescence très marquée des crises psychomotrices.

C. Etude substitution DPA- autres anticonvulsivants:
Groupe C (Tableau III)

Aucun des 16 patients du Groupe C ne recevait de DPA avant l'expérience. Durant la deuxième période de l'expérimentation 9 d'entre eux suivent un traitement DPA exclusif (obs. 39 à 47). A la fin de l'expérience 2 patients (obs. 47 et 50) ne prendront plus de médication, tandis que 9 recevront du DPA en monothérapie (obs. 39 à 43, 45, 49, 52 et 54).

1) Comparaison DPA en monothérapie- autres médicaments

a. Trois patients (obs. 39 à 41) recevaient lors du premier examen du PB (taux sanguin 5 à 18 mg/l). Des crises et des décharges infracliniques existaient; elles ont disparu avec un traitement DPA en monothérapie (taux sérique 26 à 146 mg/l).

b. Quatre patients recevaient deux médicaments lors du premier examen:

- PB (taux sanguin 8 à 30 mg/l) et DPH (taux sanguin 1 à 3 mg/l): observations 42 à 44;
- DPH (taux sanguin 5 mg/l) et clonazepam (Clon - non dosé): observation 45.

La substitution des 2 médicaments par le DPA (taux sérique 48 à 98 mg/l) entraine chez 3 malades (obs. 42 à 43 et 45) la suppression des décharges et des crises. Dans le cas d'épilepsie focale (obs. 44), le DPA augmente les crises et fait apparaître des décharges intercritiques EEG disparues avec le traitement antérieur.

c. Deux patients (obs. 46 et 47) recevaient trois médicaments lors du premier examen:

TABLEAU III

GROUPE C

Casuistique			1 ^{ère} Période				2 ^{ème} Période				DPA monothérapie post exp. (mg/l)
obs.	age (ans)	épilepsie durée d'évol. (ans)	taux (mg/l)	crises (fréq.)	déch. intraclin.	télémétrie déch. clin.	taux (mg/l)	crises (fréq.)	déch. intraclin.	télémétrie déch. clin.	
39.	13	PM	4	PB 15	5-6/j	0	6 abs simpl (15 sec)	0	0	0	30
40.	6	PM	1/2	PB 5	0	po 3c/sec 20/h	0	0	0	0	70
41.	6	PM-compl	2	PB 18	3-4/j	0	4 abs simpl (18 sec)	0	0	0	100
42.	8	PM-compl	1 1/2	PB 17	0	po 3c/sec 5/min	0	0	0	0	80
43.	9	EPGS + PM-compl	7	PB 30	2/mois	déch. po occ. et gén. diffuses	0	0	0	0	98
44.	8	EPGS Hémipl I	8	PB 8	1/an	0	0	0	0	0	PB 16
45.	9	EPFT	4	DPH 5	5/an	p RT	0	0	0	0	60
46.	18	EP M ₈	12	Carb -	2/mois	0	0	0	0	0	Carb -
47	19	PM-OM	4	PH 7	0	0	0	0	0	0	0
48.	19	GM noct.	7	PB 14	1-2/an	0	0	0	0	0	60 + PB 20
49.	10	EPGS PM-compl + HC	7	DPH 18	4/an	déch. p frontales dr.	0	0	0	0	60
50.	14	EPGS Hémipl I	7	PB 17	1-2/an	0	0	0	0	0	0
51.	23	EPGS(IMC)	20	DPH 12	4-5/mois	0	0	0	0	0	45 + PB 10
52.	17	EPGS(IMC)	13	DPH 13	5-10/seem	0	0	0	0	0	66
53.	7	EPGS	4	PB 33	10-20/j	déch. po occ. et gén continues (4 sec)	10 crises occ. toniq. (3 sec)	10/j	déch. po occ. + fréq.	3 crises occ. toniq. (3 sec)	100 + Clon -
54.	2	PM-compl	1/2	PH 12	6/j	po 3c/sec (4-6 sec)	1 abs compl (16 sec)	0	0	0	63

- PB (taux sanguin 4 mg/l) associé à de la carbamazépine (Carb) et à du clonazépam (Clon), non dosés: observation 46;
- PB (taux sanguin 7 mg/l) associé à de la DPH (taux sanguin 1 mg/l) et à de l'éthosuximide (Sux - non dosée): observation 47.

La suppression de la thérapeutique antérieure dans un premier temps et l'institution d'une monothérapie par le DPA augmente la fréquence des crises dans le cas d'épilepsie psychomotrice (obs. 46). Comme prévisible, la substitution de la thérapie antérieure par le DPA n'intervient pas dans l'évolution favorable de l'observation 47, indemne de crises généralisées primaires depuis 6 ans.

2) Comparaison DPA en polythérapie- autres médicaments

Chez 7 patients (obs. 48 à 54), le DPA a été substitué à un ou deux médicaments anti-épileptiques, de telle sorte que, lors du deuxième examen, la polythérapie comporte du DPA (taux sérique 41 à 83 mg/l).

Une thérapeutique comportant du PB (taux sanguin 8 à 12 mg/l) associé au DPA (taux sérique 44 à 58 mg/l), substitué à la DPH chez 2 malades (obs. 49 et 52), et à la DPH et phénéturide chez 1 patient (obs. 51), améliore considérablement la situation clinique. Par contre, l'association DPA (taux sérique 83 mg/l) et DPH (taux sanguin 1 mg/l) est peu efficace dans le cas d'épilepsie focale (obs. 53), préalablement traité par la DPH (taux sanguin 2 mg/l) et du PB (taux sanguin 33 mg/l). La substitution du PB et de la DPH par le DPA (taux sérique 63 mg/l) fait disparaître les crises et les décharges infracliniques dans le cas de PM complexe (obs. 54). Pour le patient atteint de crises grand mal

exclusivement nocturnes (obs. 48), la substitution par le DPA se solde par une nette recrudescence des manifestations comitiales.

D. Effet du DPA employé en monothérapie selon la forme de comitialité (Tableau IV)

Dans le Tableau IV sont résumés les résultats cliniques et pharmacologiques (taux sérique moyen du DPA) en fonction de la forme de comitialité.

Les résultats sont jugés:

- 1) très favorables (+++) lorsque toutes les crises ont disparu depuis au moins 2 mois et lorsque l'examen radiotélencéphalographique ne met en évidence aucune décharge infraclinique;
- 2) favorables (++) lorsque les crises et les décharges infracliniques sont réduites au point de ne plus créer d'handicap;
- 3) moyens (+) lorsque les crises sont réduites mais encore fréquentes, qu'existent ou non des décharges infracliniques EEG;
- 4) mauvais (0) lorsque la fréquence des crises et des décharges est augmentée ou inchangée.

Trente-deux des trente-cinq patients chez lesquels l'épilepsie est "active" au début de l'expérience (colonne 1 et 2, Tableau IV), ont suivi un traitement par le DPA en monothérapie pendant une durée dépassant deux mois. Après l'expérimentation, 25 d'entre eux continuent de suivre le même traitement à l'exclusion de toute autre médication (colonne 3). Deux de ces patients (obs. 25 et 26) étaient déjà traités par ce produit en monothérapie depuis plusieurs mois ou années.

épilepsies "actives" et monothérapie DPA

épilepsie	casuistique		age moyen (ans)	QI moyen	nbre avec déch. po	taux sérique moyen DPA(mg/l)	résultats		
	nbre "actif"	nbre "actif" en monoth. > 2 mois					+++	++	+
PM	6	6	9	110	6	49	6	0	0
PM-GM	2	2	17	107	2	61	2	0	0
PM-GM ph	4	4	14	96	4	74	4	0	0
PM + HC	1	1	11	104	1	125	1	0	0
GM nocturne	1	1	19	90	0	56	0	0	1
PM compl	6	6	7	103	6	87	3	2	0
EGS	4	3	14	48	3	113	0	0	3
EPS	2	1	10	108	0	67	0	0	1
EP _S M	3	3	17	104	0	62	0	0	2
EPGS	6	5	15	78	3	75	3	2	0
	35	32			25		19	4	

déch. pointes-ondes(po) à l'EEG

résultats très favorables et favorables

épilepsie généralisée primaire :
épilepsie PM complexe :
épilepsie focale à généralisation
secondaire type absence complexe :
épilepsie généralisée secondaire :

13/13
5/6
3/3
0/3

total: 21/25

Les résultats de l'étude montrent que le DPA en monothérapie est efficace, aussi bien sur le plan clinique que sur le plan infraclinique, dans des formes de comitialité bien définies. Ils confirment l'efficacité de la monothérapie par le DPA dans l'épilepsie généralisée primaire. Cette constatation est renforcée par l'étude des observations classées petit mal complexe: les 3 observations ayant bénéficié d'un traitement par le DPA en monothérapie correspondent à des cas de petit mal "aggravés" (prolongation de leur durée et apparition d'accompagnement végétatif et moteur) par des traitements mal appropriés comportant du PB.

Les résultats très favorables ont été obtenus chez tous les patients dont l'EEG intercritique et critique met en évidence des décharges de pointes-ondes à 3 c/sec (po 3 c/sec), ou des décharges de pointes-ondes ou de poly pointes-ondes à la SLI. Pour ces formes de comitialité le taux sérique efficace du DPA se situe en moyenne entre 50 et 75 mg/l. Le DPA agit également dans les comitialités de type absence complexe (myoclonies, crises végétatives) et dans les épilepsies focales à généralisation secondaire (EFGS), lorsque la décharge généralisée est à type de pointes-ondes diffuses (Figure III). Chez ces patients le taux sérique du DPA en monothérapie est plus élevé et se situe en moyenne entre 75 et 90 mg/l. Par contre, l'étude démontre clairement l'inefficacité du DPA en monothérapie, même aux taux sériques élevés (62 à 113 mg/l), chez les patients présentant des crises focales simples, psychomotrices, ou généralisées secondaires avec symptomatologie mixte.

En polarisant l'intérêt sur les crises généralisées, une remarque s'impose: le DPA en monothérapie est inefficace chez les patients dont le QI est très bas, lesquels sont atteints d'encéphalopathies diffuses. Il paraît le

traitement de choix des formes primaires de la comitialité généralisée et efficace pour diminuer la tendance à la généralisation secondaire des crises focales.

2. Etude pharmacologique

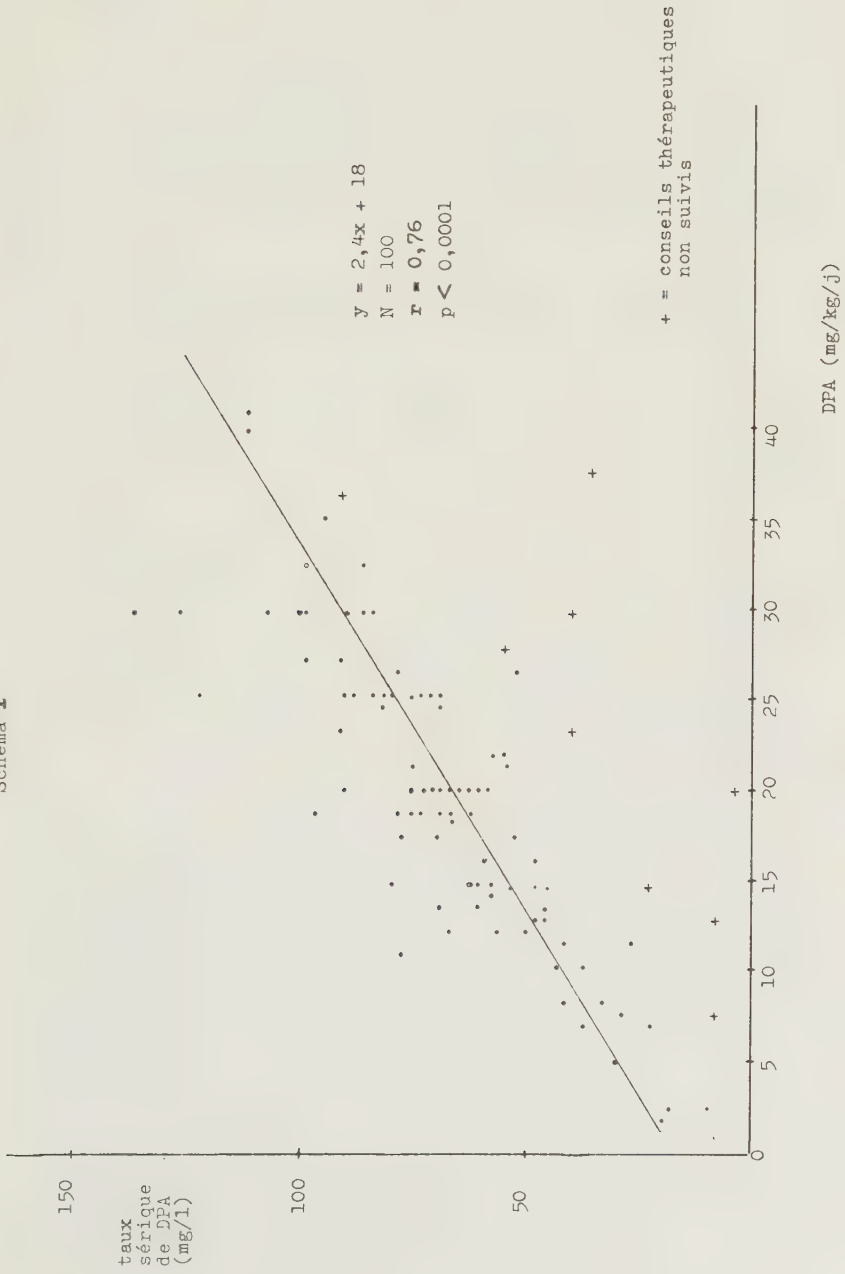
A. Taux sérique du DPA

Cent taux sériques de DPA ont été mesurés. Ils correspondent à 22 dosages effectués chez les patients du Groupe A, 35 du Groupe B et 43 du Groupe C.

La courbe de régression linéaire (Schéma I) indique la corrélation ($r = 0,76$, $p < 0,0001$) entre la dose quotidienne exprimée en mg/kg/j et le taux sérique en mg/l. Le coefficient de corrélation déjà élevé est probablement inférieur à la réalité, puisque notre étude sur des patients ambulatoires introduit quelques sujets n'ayant pas suivi les conseils thérapeutiques. Ainsi les points indiqués par des croix concernent les 8 patients (obs. 15 à 16, 18, 30, 37, 39, 45 et 50) qui n'ont pas pris le médicament ou ont ingéré des doses inférieures à celles prescrites.

L'écart autour de la valeur moyenne exprime la variation individuelle entre la dose par kilo et le taux sérique. Cet écart ($\sigma = 20$) bien que peu significatif sur le plan statistique, indique des différences individuelles au niveau de l'absorption et de la biotransformation et doit inciter à un contrôle sérique régulier. Dans notre protocole, le dosage effectué 4 heures après la dernière prise de médicaments correspond, quelle que soit la période du dosage à un taux sérique similaire chez un même sujet. Cette correspondance était plus évidente pour les patients prenant le DPA en solution ou en comprimé que pour les patients

Schéma I



prenant le DPA en dragée.

B. Interaction entre le PB et le DPA

Les interactions entre le PB et le DPA exprimées par les courbes (Schéma II) ont été étudiées chez 18 patients recevant à un moment de l'expérience et surtout en période de substitution du DPA et du PB.

Soixante-sept dosages du taux plasmatique de PB ont été effectués. Ils correspondent à 36 taux de PB dans la période d'association avec le DPA (croix), et à 31 taux de PB lorsque ce produit est prescrit en monothérapie ou en polythérapie à l'exclusion du DPA (pointes).

La comparaison des 2 courbes montre une différence significative ($t = 2,33$, $p < 0,05$) entre le taux de PB, plus élevé lorsqu'il est associé au DPA, et le taux de PB sans cette association. Cette élévation du taux plasmatique de PB en présence de DPA se situe autour de 66% ($\sigma = 13$, $E = 2,1$).

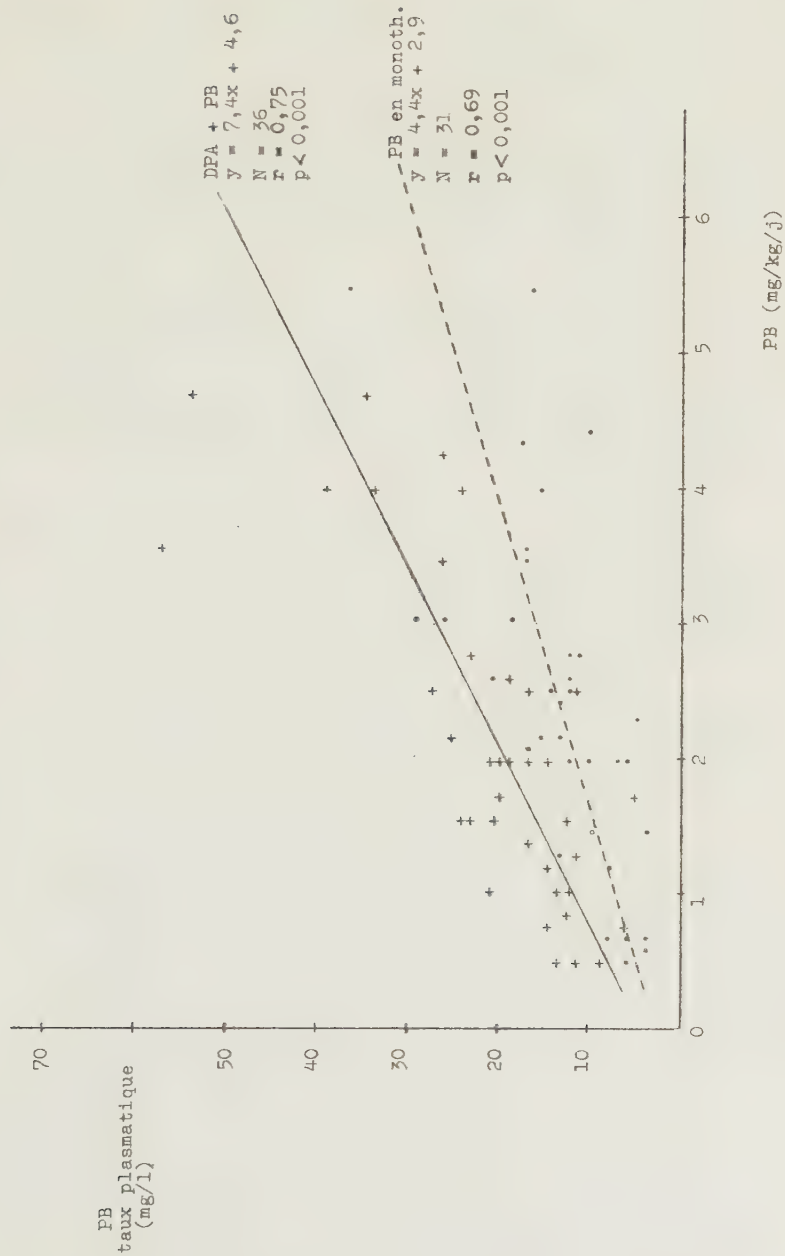
C. Interaction entre la DPH et le DPA

Chez 8 patients (obs. 32, 37, 42, 44 à 45, et 51 à 53) la substitution de la DPH par le DPA a permis une étude des interactions entre les 2 produits. L'introduction du DPA entraîne une diminution autour de 50% du taux sanguin de DPH ($\sigma = 2,5$, $E = 0,9$).

D. Examens complémentaires

Onze tests des transaminases hépatiques et neuf formules sanguines ont été contrôlés chez six patients recevant une dose élevée de DPA (taux sérique > 90 mg/l). Les résultats de ces tests se situent parmi les valeurs

Schéma II



de référence du laboratoire.

E. Effets secondaires

Seuls 3 sujets ont signalé, uniquement au début du traitement, des effets secondaires mineurs: discrète agitation transitoire (obs. 44); nausées (obs. 43); nausées et vomissements (obs. 19).

Dans le but d'étudier les décharges en fonction du taux sérique de DPA (Chapitre 4) 3 sujets ont reçu de fortes doses du produit. Chez l'un d'eux (obs. 34) des signes toxiques (sommolence, nausées et céphalées) sont apparus lorsque le taux sérique de DPA se situait entre 130 et 150 mg/l.

3. Corrélation entre scores aux tests psychométriques et taux sanguins des médicaments

Les résultats ont été étudiés en fonction de la médication au moment de l'examen. La population est divisée en 2 groupes:

- le Groupe I: 25 patients (les 21 patients du Groupe A et les 4 premiers du Groupe B). Les scores obtenus en période placebo et en période DPA monothérapie sont comparés (Tableau V);
- le Groupe II: 29 patients (13 patients du Groupe B et les 16 patients du Groupe C). Les scores obtenus durant la période avec DPA et sans DPA sont comparés (Tableau V).

Pour l'étude statistique globale, 3 patients (obs. 16, 18 et 19) pour le Groupe I et 7 patients (obs. 28 à 29, 31, 33, 39 à 40 et 43) pour le Groupe II ont été éliminés. Ces patients ont en effet présenté au cours

d'un ou de plusieurs tests des crises ou des décharges infracliniques visualisées par l'examen radiotéléencéphalographique.

Le quotient intellectuel au WECHSLER n'a été apprécié qu'au début de l'étude. Le QI moyen pour le Groupe I est de 98,6 ($\sigma = 20$), tandis qu'il est de 92 ($\sigma = 22$) pour le Groupe II. Ces écarts sont compréhensibles, puisque dans le Groupe I se trouvent les sujets non épileptiques et les patients atteints d'épilepsie généralisée primaire (cf Tableau IV).

Le test de BENDER a été utile pour l'étude des troubles de l'orientation spatiale (obs. 36 à 37 et 42).

Les tests psychométriques répétés à chaque séance sont:

- 1) l'épreuve de mémoire d'une série de position de REY qui permet de suivre le processus de mémorisation spatiale (87);
- 2) l'épreuve de mémoire d'une série de 15 mots en 5 répétitions de REY qui permet d'apprécier le processus de mémorisation verbale (87);
- 3) l'épreuve de mémoire des chiffres, item du WECHSLER (105);
- 4) la batterie de tests moteurs de STAMBACH permettant d'apprécier le quotient moteur (108);
- 5) le test de pointillé de STAMBACH pour apprécier le style moteur (108);
- 6) le test de "tapping" pour compléter la batterie de STAMBACH (108);
- 7) le test de rythme de STAMBACH (108), proche du "SEASHORE Rhythm test" de la batterie de HALSTEAD-REITAN (41, 85);
- 8) le test des cubes, item du WECHSLER (105);
- 9) le code A et B, items du WECHSLER (105).

A. Résultats du Groupe I, DPA-Placebo

Dans le Tableau V se trouvent les scores moyens obtenus par le Groupe I aux divers tests psychométriques au cours des examens effectués en période placebo et DPA. Aucun score, à aucune épreuve, n'est modifié de façon statistiquement valable ($t \leq 0,9$). Le taux sérique de DPA se situe en moyenne à 60 mg/l (42 à 87 mg/l).

B. Résultats du Groupe II, DPA- autres médicaments

Dans la deuxième partie du Tableau V sont notés les scores psychométriques obtenus au cours des 2 examens effectués par le Groupe II. Bien que la différence entre les scores obtenus au cours des 2 examens ne soit pas très significative ($0,9 < t < 4,3$), on note pour 2 des 3 tests de mémoire une modification favorable liée à l'introduction du DPA ($t = 4,3$, $p < 0,001$; $t = 2,6$, $p < 0,02$). Le score moyen pour un des items du test de pointillé de STAMBACH est également meilleur lors de la période de DPA ($t = 2,6$, $p < 0,02$). Le taux sérique de DPA pour le Groupe II se situe en moyenne à 68 mg/l (34 à 120 mg/l).

Ces résultats mettent en évidence le peu d'effet du DPA sur les scores psychométriques. Les améliorations enregistrées dans la deuxième période pour le Groupe II pourraient être attribuées à la suppression d'un médicament plutôt qu'à l'introduction du DPA.

Pour éclaircir ce point, les scores de 10 patients du Groupe II ont été traités séparément (Tableau VI). Ces 10 patients recevaient du PB au cours de la première période (taux sanguin moyen 17 mg/l) lequel a été substitué par du DPA lors de la deuxième période (taux sérique moyen 80 mg/l). Les scores à la plupart des épreuves et particulièrement celles appréciant les

TESTS PSYCHOMÉTRIQUES

N = 22
QImoy = 98,6

N = 21
QImoy = 92

GROUPE I (DPA/PLACEBO)

GROUPE II (DPA/AUTRES THERAPIES)

	$\bar{X}_1$ (Placebo)	$\bar{X}_2$ (DPA)	δ	t	$\bar{X}_1$ (autres thérapies)	$\bar{X}_2$ (DPA)	δ	t
Mémoire spatiale	+ 1,7	+ 1,9	4,5	0,15	+ 2,8	- 0,6	2,7	4,3
Mémoire verbale	- 2,0	- 1,5	5,6	0,30	- 1,6	+ 0,2	2,4	2,6
Mémoire des chiffres	- 0,7	- 0,7	2,0	0	0,0	+ 0,9	1,9	1,63
Quotient moteur	+ 0,08	+ 0,16	3,1	0,08	- 2,6	- 1,1	4,6	1,1
Tapping	- 0,5	- 0,3	1,6	0,4	- 1,0	- 0,2	1,7	1,6
POINTILLE								
Vitesse moy.	+ 0,3	- 1,3	6,6	0,8	- 0,6	- 2,7	2,8	2,6
Erreur	+ 3,5	+ 2,2	4,8	0,9	+ 3,9	+ 2,4	4,3	1,2
Rythme (échec)	+ 7,5	+ 10,3	15,7	0,6	+ 4,8	+ 2,7	7,6	0,9
Kohs	+ 0,1	+ 0,1	1,4	0	- 0,7	0,0	2,2	1,1
Code	+ 0,2	+ 0,4	2,7	0,3	0,0	+ 0,8	2,1	1,3

TABEAU V

TESTS PSYCHOMETRIQUES

N = 10 PB/DPA

QI moy.=96 taux sérique moyen DPA = 80 mg/l
 taux plasmatique moyen PB = 17 mg/l

	$\bar{X}_1$ (PB)	$\bar{X}_2$ (DPA)	$\bar{S}$	t
Mémoire spatiale	+ 1,0	- 2,6	2,7	4,55
Mémoire verbale	- 5,0	- 1,0	2,4	5,5
Mémoire * des chiffres	-	-	-	-
Quotient moteur	- 1,90	- 0,70	4,6	0,6
Tapping	- 0,6	+ 0,44	1,7	1,48
TOURNILLE				
Vitesse moy.	- 0,8	- 3,3	2,8	2,97
Erreurs	+ 5,4	+ 3,5	4,3	1,6
Rythme (échec)	+ 5,4	+ 1,2	7,6	1,27
Kohs	+ 0,12	+ 1,5	2,2	1,53
Code	- 0,7	+ 0,7	2,1	1,6

* Trop peu d'épreuves effectuées (N=4)

TABLEAU VI

processus de mémorisation et de style moteur (vitesse et précision) sont nettement améliorés ($1,6 < t < 5,5$), lorsque le PB est substitué par le DPA.

En ce qui concerne les 5 patients chez lesquels le DPA a été substitué à la DPH (taux sanguin moyen 1 mg/l), il n'existe pas de différence significative entre les scores obtenus aux tests psychométriques pendant les deux périodes.

C. Scores obtenus chez les patients ayant présenté des crises ou des décharges infracliniques pendant les tests psychométriques

Dix patients ont présenté une ou plusieurs décharges critiques et/ou infracliniques pendant les tests psychométriques (obs 16, 18 à 19, 28 à 29, 31, 33, 39 à 40 et 43). L'étude statistique comparative des scores obtenus à un test donné selon l'état clinique et électroencéphalographique met en évidence une dégradation des résultats dans le cas de crise ou de décharge EEG (différence statistiquement significative : $t > 2,1$, $p < 0,05$). L'amélioration en période non critique pourrait être attribuée à la médication qui a fait disparaître les crises (DPA en monothérapie dans tous les cas; taux sérique moyen 70 mg/l). Cette interprétation ne peut cependant être retenue, puisque les scores n'ont pas été améliorés par le DPA chez les sujets du Groupe I pourtant traités en monothérapie.

Ainsi, dans nos conditions expérimentales, aucun effet du DPA sur les scores psychométriques n'est mis en évidence, tandis que l'effet défavorable incontestable du PB est précisé.

L'étude simultanée tests psychométriques - radio-téléencéphalographie indique l'intervention des crises mais également des décharges infracliniques sur les scores.

Cette constatation autorise la critique des résultats obtenus par des tests psychométriques appliqués chez l'épileptique sans contrôle radiotéléencéphalographique.

4. Etude EEG

A. Etude du rythme fondamental

L'étude du rythme fondamental obtenu yeux fermés dans la région postérieure du scalp a été effectuée chez un nombre restreint de sujets.

Les résultats obtenus ont été pris en considération selon la médication reçue au moment du tracé électro-encéphalographique.

Le rythme postérieur chez 5 patients (obs. 1, 5, 6, 13 et 14) a été comparé en période placebo et DPA (taux sérique moyen 62 mg/l). Aucune variation ($t = 0$) n'est mise en évidence.

Chez 6 patients recevant du PB (taux sanguin moyen 17 mg/l), seul ou associé à du DPA (taux sérique moyen 50 mg/l), la fréquence moyenne du rythme postérieur est de 8 c/sec, tandis que dans la période DPA en monothérapie (taux sérique moyen 92 mg/l) il est de 8,3 c/sec. Cette différence n'est pas significative ($t = 0$).

Chez 3 patients (obs. 42 à 44) qui recevaient lors de la première période du PB (taux sanguin moyen 18 mg/l) et de la DPH (taux sanguin moyen 2 mg/l) le rythme postérieur est de 7,7 c/sec; en période DPA monothérapie (taux sérique moyen 79 mg/l) il passe à 9,4 c/sec. La différence statistique est faible ($t = 1,1$) montrant cependant une tendance à une augmentation de la fréquence du rythme fondamental.

B. Etude radiotélencéphalographique: décharges généralisées et taux sérique du DPA

Un examen radiotélencéphalographique prolongé d'une durée de 8 à 10 heures a été effectué chez 3 patients en monothérapie DPA (obs. 31, 34 et 35) afin d'étudier l'effet de la drogue sur les décharges de pointes et de pointes-ondes plurifocales ou généralisées, fréquentes chez ces 3 patients. Des périodes du tracé d'une durée de 20 minutes (yeux fermés 5 minutes, yeux ouverts 15 minutes) ont été analysées pour compter les décharges. Ces périodes au nombre de 5 ont été déterminées en fonction du taux sérique de DPA contrôlé à plusieurs reprises au cours de la journée.

L'histogramme (Schéma III) montre une corrélation entre le taux sérique du produit et le nombre des décharges généralisées, plus fréquentes pour les taux sériques les plus faibles.

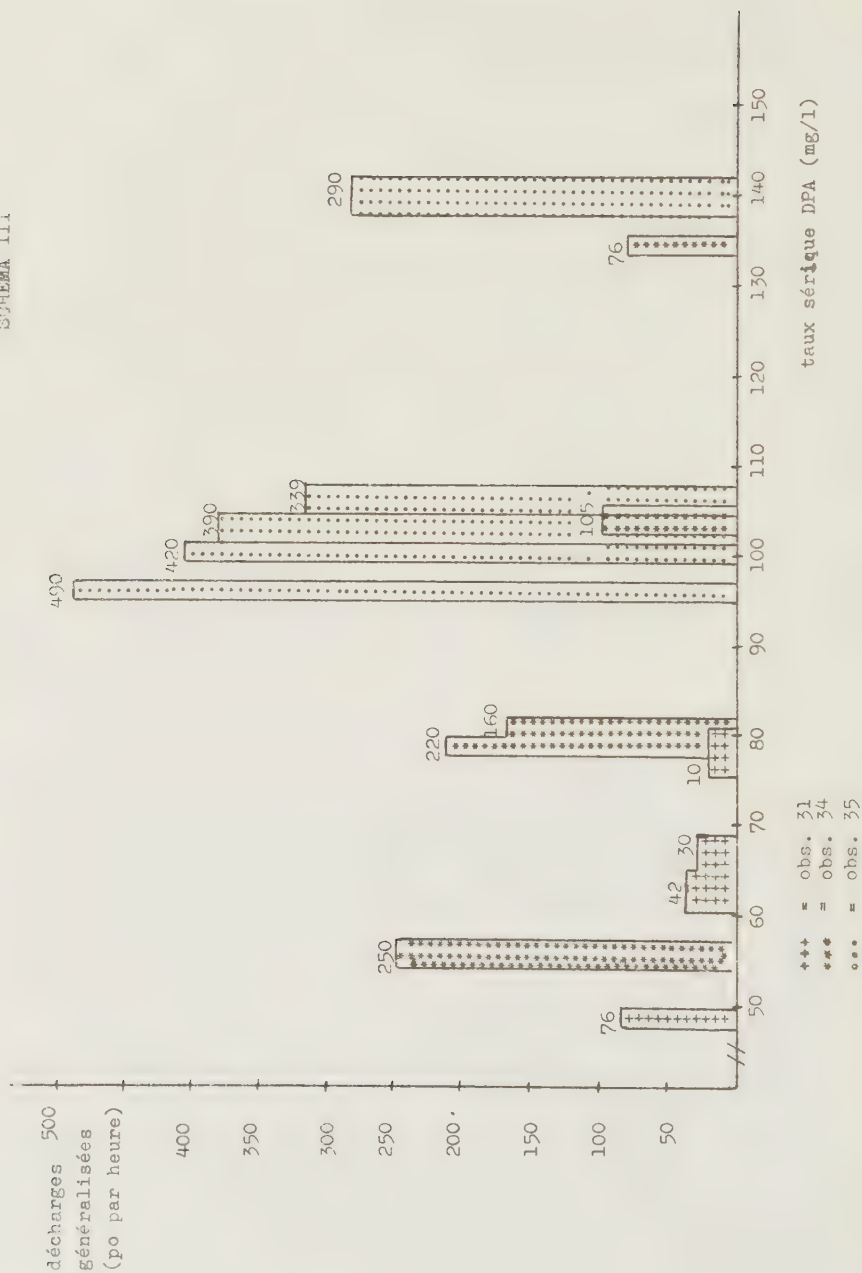
C. Illustrations

En résumé, l'action anticonvulsivante du DPA est précisée: le produit employé en monothérapie contrôle les crises généralisées primaires, et plus généralement les crises se traduisant à l'EEG par des paroxysmes diffus de pointes-ondes; il réduit également la tendance à la généralisation secondaire de certaines crises focales. Par contre, il n'agit pas sur les décharges focales simples, ni sur les paroxysmes limités aux structures rhinencéphaliques.

Pour illustrer l'effet du DPA sur des paroxysmes de pointes-ondes 3 observations sont présentées:

observation 19: D.N.; sexe: féminin; née le 16.3.1971;
antécédents personnels: néant.

SCHEMA III



antécédents familiaux: néant. Premier enfant.
Grossesse normale, accouchement normal.
Développement normal.

En juillet 1976 premières manifestations
épileptiques sous forme d'absences simples;
fréquence des crises: 4-5 par jour.

Examen neurologique normal.

Examen radiotéléencéphalographique le 3.12.76
pendant période placebo: enregistrement de
12 absences simples, durée d'absence 6-13
secondes (Figure I en haut).

Traitement DPA en monothérapie, 750 mg par
jour, commencé le 5.12.76.

Contrôle radiotéléencéphalographique du
21.12.76: disparition de toutes anomalies
EEG (Figure I en bas). Taux sérique de DPA:
56 mg/l.

observation 29: R..X.; sexe: féminin; née le 10.11.1970.
antécédents personnels: néant. antécédents
familiaux: enfant unique, grossesse normale,
accouchement post maturation de 3 semaines;
développement normal.
A l'âge de 3 ans, 2 convulsions fébriles,
pas de traitement.
En octobre 1975 début de crises épileptiques
de type absences amyotoniques; fréquence
des crises: 5 par jour.
Traitement: phénobarbital 80 mg par jour.
En mars 1976 absences amyotoniques plus
fréquentes, 20 par jour. Traitement changé:
DPA 450 mg par jour et phénobarbital 80 mg
par jour.
Jusqu'en octobre 1976 pas d'amélioration.
Troubles du comportement.
Première consultation le 28.10.76. Examen
neurologique normal. Examen radiotéléencéphalo-
graphique de 3 heures met en évidence 5
absences complexes avec manifestations
automatiques; durée moyenne des absences:
18 secondes (Figure II en haut). Taux sérique
de DPA: 69 mg/l; taux sanguin de PB: 26 mg/l.
Le 29.10.76 suppression de phénobarbital et
augmentation de DPA à 40 mg/kg/jour.
Contrôle radiotéléencéphalographique du
19.11.76: disparition de toute anomalie EEG,
tracé de fonds amélioré. Arrêt des crises
depuis 1 mois. Taux sérique de DPA: 92 mg/l.
(Figure II en bas).

observation 43: T..C.; sexe: féminin; née le 10.4.1968.
Antécédents: hémorragie méningée à la
naissance avec hydrocéphalie congénitale.
Drainage par valve de SPITZ-HOLTER (valve

dans la région pariétale droite) le 16.5.68.

Premières crises de type hémiclonie gauche associées à des absences complexes végétatives à l'âge de 2 ans 6 mois; fréquence des crises 10 par jour. Traitement: hydantoïne 100 mg par jour. Evolution défavorable.

Examen radiotéléencéphalographique du 17.5.76: enregistrement de crise généralisée secondaire sous forme d'absence complexe végétative (Figure III). Traitement changé: hydantoïne 100 mg par jour et phénobarbital 90 mg par jour. Evolution peu favorable: crises continuent, fréquence 2 par mois. Contrôle radiotéléencéphalographique du 24.12.76: décharges pointes-ondes focales et généralisées diffuses, sans manifestation clinique (Figure IV en haut).

Le 26.12.76 traitement avec DPA en monothérapie commencé, 900 mg par jour.

Contrôle radiotéléencéphalographique du 22.1.77: disparition de tout paroxysme EEG.

Taux sérique de DPA: 98 mg/l. Actuellement patiente sans crises depuis 4 mois. (Figure IV en bas).

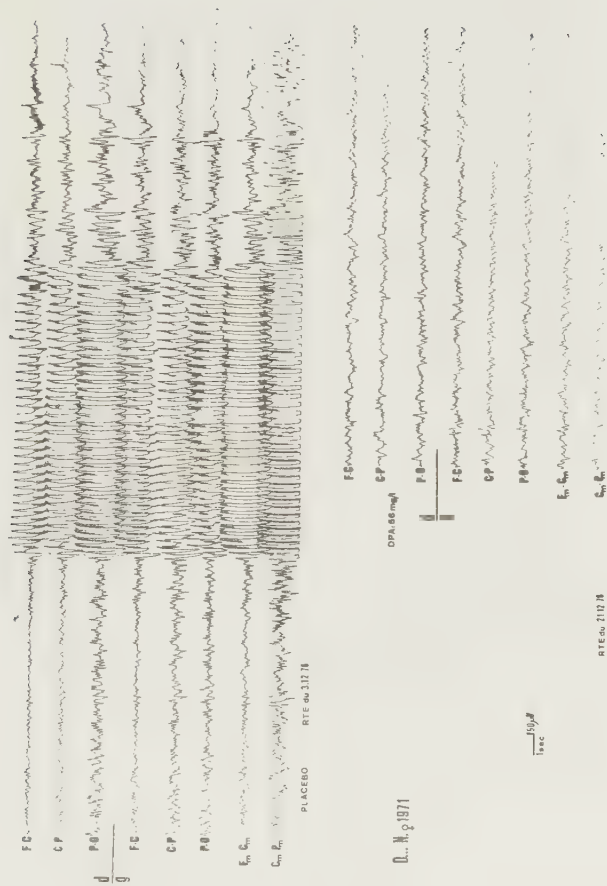


FIGURE I

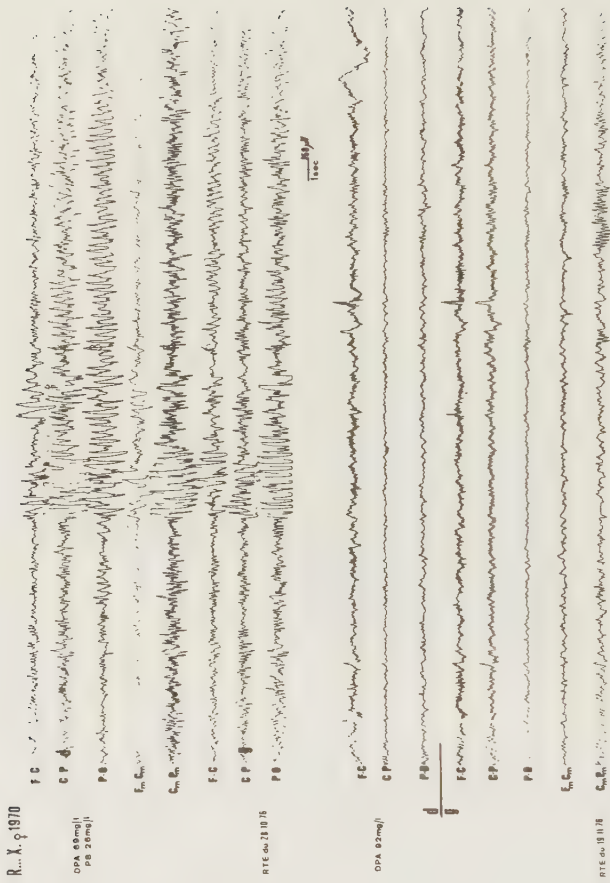


FIGURE II

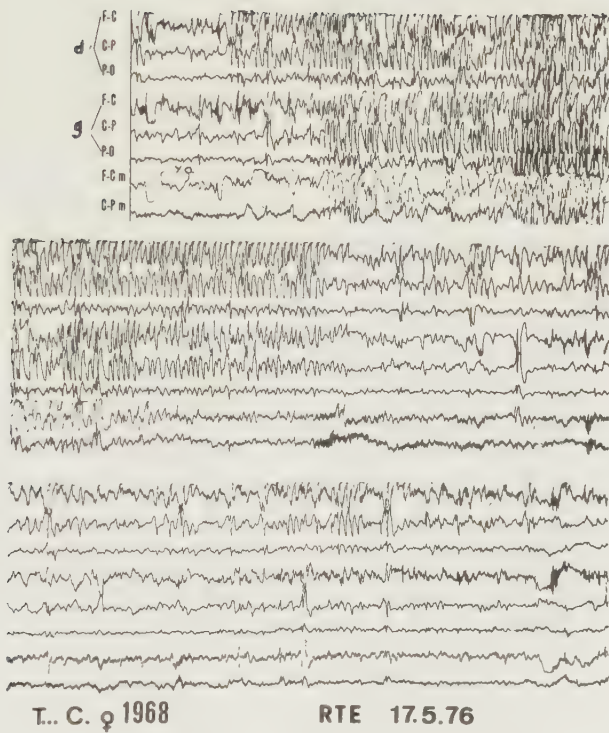
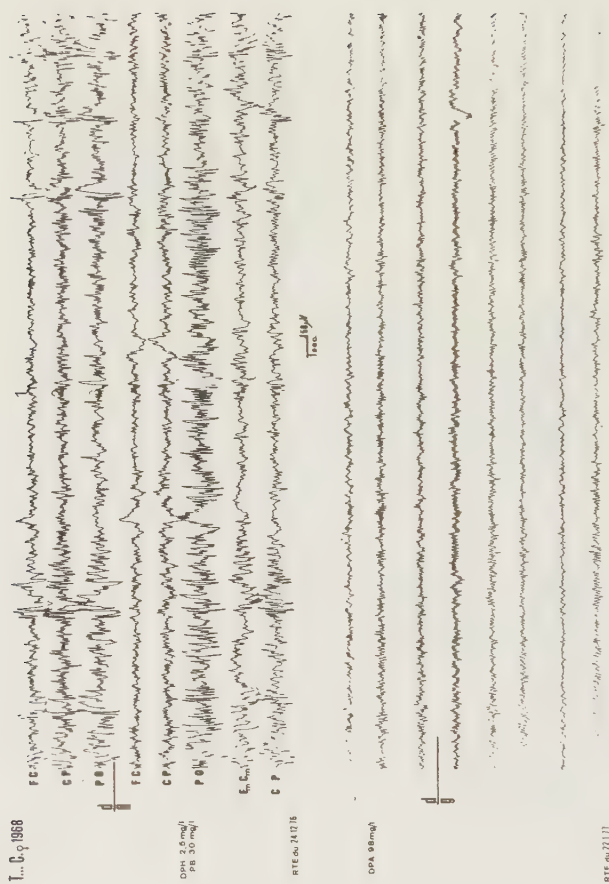


FIGURE III



IV DISCUSSION

Les données de cette étude confirment en les précisant celles de la littérature clinique résumées dans le travail de SIMON et PENRY (98). L'action anticomitiale du DPA est d'autant plus nette que le produit est employé en monothérapie; son efficacité est surtout manifeste sur les crises caractérisées d'emblée ou secondairement par une perte de connaissance ou un affaissement du niveau de conscience et qui se traduisent à l'EEG par des paroxysmes de pointes-ondes généralisées.

Deux données nous semblent dès lors particulièrement intéressantes à discuter: d'une part, l'action spécifique du DPA sur les paroxysmes de pointes-ondes généralisées, et d'autre part, l'effet inhibiteur du produit sur le processus de généralisation des crises focales intéressant le cortex sensorimoteur.

Les résultats favorables obtenus par le DPA chez l'homme atteint d'une comitialité de type primaire sont en bonne corrélation avec les données expérimentales rappelées dans l'introduction de ce travail.

Dans l'état actuel des connaissances le rôle du cortex frontal dans la genèse de la décharge de pointe-onde généralisée est retenue par de nombreux auteurs (4, 36 à 37, 64, 83). Ainsi, NAQUET et ses collaborateurs ont démontré que les décharges à l'origine des crises photosensibles de Papio-Papio débutaient au niveau du cortex préfrontal et n'embrasaient les structures profondes que tardivement (50 à 51). Les travaux de l'école de GLOOR ont par ailleurs mis en évidence que le métrazol circulant dans le système carotidien induit des décharges de pointes-ondes, lesquelles sont facilitées par le PB introduit dans la circulation vertébrale (1, 10, 37, 90).

Ces données peuvent expliquer nos résultats concernant l'effet défavorable du PB ou de l'association DPA-PB sur les crises de type petit mal. Le rôle facilitateur de la décharge généralisée de pointe-onde par l'affaïssement de la vigilance a en effet été noté dans de très nombreux travaux cliniques et expérimentaux. Si les données de certains auteurs concernant l'effet psychotrope du DPA (6, 12, 17, 19, 21, 26, 44 à 45, 54, 61 à 62, 71, 91, 107) étaient confirmées, l'hypothèse d'une action de ce produit sur les crises généralisées par l'intermédiaire de son rôle éventuel sur les fonctions de vigilance pourrait être retenue. Cependant nos résultats, en accord avec ceux de SUZUKI (99), ne permettent pas de retenir une telle hypothèse, puisque aucun effet du DPA sur les scores psychométriques n'a été mis en évidence dans une population d'épileptiques traités en monothérapie.

Le cortex sensorimoteur est reconnu comme la zone cérébrale la plus apte à développer une épilepsie focale expérimentale aiguë ou chronique (47 à 48, 56 à 59). Les premières études sur le rôle de la stimulation cérébelleuse sur la décharge épileptique focale ont d'ailleurs été effectuées sur ces modèles expérimentaux (22). Chez l'homme l'effet inhibiteur de la stimulation cérébelleuse sur les crises focales et généralisées est maintenant admis (23, 74). Par contre, l'hémicérébellectomie abaisse le seuil d'excitabilité du système thalamo-cortical controlatéral et favorise l'apparition de la post décharge généralisée chez le Papio-Papio (5, 13). JULIEN (47 à 48) a par ailleurs montré que chez le chat l'activité électrique des cellules de Purkinje était influencée par les décharges généralisées secondaires à des lésions focales induites par la pénicilline dans le cortex sensorimoteur. Lorsque la décharge focale se généralise aux deux hémisphères cérébraux l'activité des cellules de Purkinje cesse,

pour réapparaître à la fin de la décharge généralisée. L'inhibition de l'activité électrique des cellules de Purkinje est donc concomitante de la décharge généralisée, tandis que la stimulation du cervelet inhibe la décharge corticale focale ou diffuse. En outre, certains anticonvulsivants sont aptes, selon des données expérimentales de JULIEN, à entretenir l'activité électrique du cortex cérébelleux (47 à 48).

Le mécanisme d'action du DPA semble être lié à une élévation du taux de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) au niveau du cerveau (38, 97). Chez le rat la rupture de l'équilibre GABA-guanosine monophosphate cyclique par l'isoniazide provoque des crises épileptiques (63). Récemment KUPFERBERG et ses collaborateurs (53) ont montré que le DPA à hautes doses (400 mg/kg) augmente le taux de GABA, surtout au niveau du cervelet, et protège le rat contre les crises de l'électrochoc. La libération de GABA par les cellules de Purkinje secondaire à la stimulation du cortex cérébelleux est d'ailleurs connue (77 à 78). L'effet inhibiteur de la stimulation cérébelleuse sur des décharges épileptiques pourrait être lié à la libération du GABA (102). Ces données expérimentales nous semblent démonstratives du rôle régulateur possible du cervelet dans la propagation des décharges épileptiques et permettent d'évoquer un mécanisme d'action cérébelleux du DPA.

Les résultats de notre étude, en désaccord avec ceux de certains auteurs mentionnant un très large spectre protecteur des crises comitiales, restreignent le rôle du DPA aux crises généralisées d'emblée, exprimées par des pointes-ondes, et aux crises généralisées secondaires à des lésions cérébrales. Il nous semble donc plausible de spéculer sur l'effet clinique du DPA sur

les décharges généralisées en utilisant un modèle neuroanatomique déjà défini (48). Les voies neuro-anatomique à incriminer seraient celles qui partent du cortex sensorimoteur et comprennent la boucle des noyaux pontiques et des olives inférieures, les cellules de Purkinje et la voie ascendante dentato-thalamo-corticale. Si cette hypothèse était vérifiée, la place du DPA dans l'arsenal actuel des anticonvulsivants serait expliquée.

V RESUME

L'étude établit les corrélations existant entre le taux sérique du DPA, ses effets anticonvulsivants sur les scores des tests psychométriques et sur les activités EEG enregistrées par radiotélencéphalographie. L'étude a été effectuée en respectant le protocole clinique (phase III) proposé par la commission des drogues de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie.

Cinquante-quatre enfants et adolescents constituent le matériel d'étude; chez 48 d'entre eux la forme de la comitialité a été établie sur les données fournies par l'enregistrement EEG ou radiotélencéphalographique d'une ou de plusieurs crises.

Administré en monothérapie le DPA, pour un taux sérique compris entre 50 et 75 mg/l, élimine toute décharge EEG de pointes-ondes à 3 c/sec accompagnées cliniquement par des absences petit mal, à un taux plus élevé (75 à 90 mg/l) il empêche les décharges de pointe-onde à début focal; il est par contre inefficace sur les crises focales simples, les crises psychomotrices et les crises généralisées secondaires traduites à l'EEG par des activités critiques rapides. Dans nos conditions

expérimentales, aucun effet de DPA sur les scores psychométriques n'a été mis en évidence, tandis que sont confirmés les effets néfastes du phénobarbital sur la vigilance, sur les performances intellectuelles et sur certaines formes de comitialité.

En tenant compte des données cliniques et expérimentales concernant l'action du DPA contre les crises généralisées primaires ou secondaires à début focal, un mécanisme d'action cérébelleux est proposé. Les voies neuroanatomiques incriminées sont celles qui partent de cortex sensorimoteur et comprennent la boucle noyaux pontiques et olives inférieures, cellules de Purkinje, et la voie ascendante dentato-thalamo-corticale.

VI BIBLIOGRAPHIE

1. Ajmone-Marsan (C.): Pathophysiology of the EEG pattern characteristic of petit mal epilepsy, a critical review of some of the experimental data. In: The Physiopathogenesis of the Epilepsies, Charles C. Thomas, édit., Springfield, 1969, 237-248.
2. Aoki (Y.), Wada (T.), Takahashi (T.), Mitsutsuka (K.) and Toraiwa (S.): Clinical evaluation of dipropylacetate (DPA), a new anti-epileptic drug. Brain Nerve, 1969, 21, 1297-1300.
3. Balbi (R.) et Bravaccio (F.): Studio preliminare clinico-elettroencefalografico sul trattamento dell' epilessia con il dipropilacetato de sodio (Depakin). Acta Neurol., 1972, 27, 479-490.
4. Bancaud (J.), Talairach (J.), Morel (P.), Bresson (M.), Bonis (A.), Geier (S.), Hémon (E.) and Buser (P.): "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1974, 37, 275-282.
5. Basso (A.), Walter (St.), Barrionuevo (J.), Pechadre (JC.) et Gautron (M.): Réponses à la stimulation électrique du VL chez le babouin hémicérébellectomisé. Rev. EEG Neurophysiol. 1975, 5, 252-257.
6. Beaudouin (JL) et Claden (C.): Note sur l'intérêt de l'acide n-dipropylacétique dans les troubles du caractère en dehors de la comitialité. J. Médec. Besançon, 1971, 7, 199.
7. Beaumanoir (A.): Les décharges épileptiques en foyer. Méd. et Hyg., 1972, 30, 421-426.
8. Beaumanoir (A.): Le D.P.A. (Depakine) - Anticomitial. Méd. et Hyg., 1973, 31, 756-760.
9. Beaumanoir (A.): Les épilepsies infantiles: problèmes de diagnostic et de traitement, Roche, édit., Bâle, 1976.
10. Bennet (F.E.): Intra-carotid and intra-vertebral Metrazol in petit mal epilepsy. Neurology, 1953, 3, 668-673.
11. Bergamini (L.), Mutani (R.), Furlan (P.M.) et Riccio (A.): Le Dépakine dans le traitement de l'épilepsie essentielle ou idiopathique. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1970, 106, 1-7.

12. Bonnin(J.): Premiers essais cliniques sur l'action anti-épileptique du sel de sodium de l'acide n-dipropylacétique. Dissertation, Grenoble, 1964.
13. Brailowsky(S.), Walter(S.T.), Larochelle(L.) et Naquet(R.): Cervelet et épilepsie photosensible chez le Papio-Papio: effets de lésions sur la photosensibilité et les potentiels évoqués visuels. Rev. EEG Neurophysiol., 1975, 5, 247-251.
14. Broglio(S.), Colombo(R.S.) et Barberis(F.): L'acido di-n-propilacetato nella sindrome epilettica. Clin. Ter., 1972, 63, 165-168.
15. Burin(M.), Saks(G.), Gerber(B.I.), Meischenguiser(R.) et Tallis(J.): Tratamiento de la epilepsia con dipropilacetato de magnesio. Sem. Med., 1972, 140, 678-682.
16. Burton(B.S.): Ethyl acetoacetate. Am. Chem. J., 1882, 3, 385-395.
17. Campanella(G.), Cantini(A.) et Damiani(A.): Il sale sodico dell'acido n-dipropilacetico, Depakin, nella terapia dell'epilessia: nota preliminare. Riv. Neurol., 1972, 42, 452-458.
18. Carraz(G.), Fau(R.), Chateau(R.) et Bonnin(J.): Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique (sel de Na). Ann. Med. Psychol., 1964, 122, 577-585.
19. Carraz(G.), Damey(A.), Schnetzler(J.P.) et Bonnin(J.): Premiers essais cliniques de l'action anticomitiale de l'acide n-dipropylacétique sur des épileptiques psychiatriques. J. Med. (Lyon), 1965, 1074, 765.
20. Cavazzuti(G.B.) et al.: L'acido dipropilacetico (Depakine) nel trattamento della epilessia infantile. Neuropsichiatr. Infant., 1971, 126, 656-662.
21. Colucci d'Amato et al.: L'utilizzazione dell'acido dipropilacetico in campo psichiatrico. Rassegna di Medicina Sperimentale, 1973, 20, 155.
22. Cooke(P.M.) and Snider(R.S.): Some cerebellar influences on electrically-induced cerebral seizures. Epilepsia, 1955, 4, 19-28.
23. Cooper(I.S.), Crighel(E.) and Amin(I.): Clinical and physiological effects of stimulation of the paleocerebellum in humans. J. Amer. Geriatr. Soc., 1973, 21, 40-43.

24. de Biolley(D.)et Sorel(L.): Premiers résultats en clinique d'un nouvel anti-épileptique: di-n-propyl-acetate de sodium (DPA) spécialisé sous la marque Dépakine. Acta Neurol. Belg., 1969a, 69, 909-913.
25. de Biolley(D.) et Sorel(L.): Résultats expérimentaux et cliniques d'un nouvel anti-épileptique: di-n-propyl-acetate de sodium (DPA) spécialisé sous la marque Dépakine. Acta Neurol. Belg., 1969b, 69, 914-918.
26. Dereux(J.F.): Essais cliniques d'un nouvel anti-comitial: le dipropylacétate de sodium. Congrès de Psych. et de Neurol. de la langue française, IXVe Session, Dijon, 4-9 juillet, 1967.
27. DiGenio(R.) et Colosimo(A.): Esperienze cliniche su nuova farmaco ad azione antiepilettica: il di-n-propilacetato di sodio. Clin. Ter., 1972, 63, 169-174.
28. DiGenio(R.) et Colosimo(A.): Note preliminare sull'impiego clinico del dipropilacetato di sodio (Depakine) nell'epilessia infantile. Riv. Neurol., 1973, 43, 54-59.
29. Dijkhuis(I.C.) and Vervloet(E.): Rapid determination of the antiepileptic drug di-n-propylacetic acid in serum. Pharm. Weekbl., 1974, 109, 42-45.
30. Dikmen(S.), Matthews(C.G.) and Harley(J.P.): The effect of early versus late onset of major epilepsy upon cognitive-intellectual performance. Epilepsia, 1975, 16, 73-81.
31. Dodrill(C.B.): Diphenylhydantoin serum levels, toxicity, and neuropsychological performance in patients with epilepsy. Epilepsia, 1975, 16, 593-600.
32. Dumon-Radermecker(M.): Sur les résultats obtenus avec Dépakine dans les épilepsies résistantes aux autres thérapies. Acta Neurol. Belg., 1969, 69, 901-908.
33. Förster(C.): Antikonvulsive Behandlung mit Dipropyl-essigsäure im Kindesalter. Munch. Med. Wochenschr., 1972, 114, 399-401.
34. Gastaut(H.): Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1970, 11, 102-113.
35. Glaser(G.H.): communication personnelle.
36. Gloor(P.): Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. In: The Pathogenesis of the Epilepsies, Charles C. Thomas, édit., Springfield, 1969, 209-236.

37. Gloor(P.) and Testa(G.): Generalized penicillin epilepsy in the cat: effect of intracarotid and intravertebral pentylenetetrazol and amobarbital injections. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1974, 36, 499-515.
38. Godin(Y.), Heiner(L.), Mark(J.) and Mandel(P.): Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism. J. Neurochem., 1969, 16, 869-873.
39. Groh(C.) et al.: Austrian complex-study on dipropylacetate, pediatric experiences. Paediatr. Paedol., 1976, 11, 178-185.
40. Haigh(D.) and Forsythe(W.I.): The treatment of childhood epilepsy with sodium valproate. Dev. Med. Child. Neurol., 1975, 17, 743-748.
41. Halstead(W.C.): Brain and Intelligence: A Quantitative Study of the Frontal Lobes, Univ. of Chicago Press, édit., Chicago, 1947.
42. Herbaut(M.): L'acide dipropylacétique en neuro-pédiatrie. Ars. Medici, 1972, 27, 1137.
43. Herrick(C.E.) and Maheshwari(M.C.): Sodium valproate (Epilim) and photosensitivity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1975, 39, 429.
44. Huertas(X.): Contribution à l'étude d'un nouvel agent anticonvulsivant, l'acide n-dipropylacétique, dans un secteur psychiatrique. Thèse de Doct. en Méd., Montpellier, 1969.
45. Ishibashi(Y.), Takagi(M.), Hata(A.) and Kishi(N.): Clinical application of DPA (sodium dipropylacetic acid) in treatment of infantile epilepsy and its personality and activity disorders. Japan J. Pediatr., 1970, 23, 214.
46. Jeavons(P.M.) and Clark(J.E.): Sodium valproate in treatment of epilepsy. Br. Med. J., 1974, 2, 584-586.
47. Julien(R.M.) and Halpern(L.M.): Effects of diphenylhydantoin and other antiepileptic drugs on epileptiform activity and Purkinje cell discharge rates. Epilepsia, 1972, 13, 387-400.
48. Julien(R.M.) and Laxer(K.D.): Cerebellar responses to penicillin-induced cerebral cortical epileptiform discharge. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1974, 37, 123-132.
49. Kerfriden(P.), Kerfriden(M.) et Albe-Fessard(D.): L'expérience de Toul-Ar-C'hoat: le Dépakine dans le traitement des enfants épileptiques, observations longitudinales de 74 enfants. Presse Med., 1970, 78, 1943.

50. Killam(K.F.), Killam(E.K.) et Naquet(R.): Mise en évidence chez certains singes d'un syndrome photo-myoclonique. CR Acad. Sci.(Paris), 1966, 262, 1010-1012.
51. Killam(K.F.), Naquet(R.) and Bert(J.): Paroxysmal response to intermittent light stimulation in a population of baboons (Papio-Papio). Epilepsia, 1966, 7, 215-219.
52. Kugler(J.), Knoerl(G.) and Empt(J.): Behandlung therapie-resistenter Epilepsien mit Dipropylacetat. Munch. Med. Wochenschr., 1973, 115, 1103-1108.
53. Kupferberg(H.J.), Lust(W.D.) and Penry(J.K.): Anti-convulsant activity of dipropylacetic acid(DPA) in relation to GABA and cGMP brain levels in mice. Fed. Proc., 1975, 34, 283.
54. Lang(F.) et al.: Résultats d'une expérimentation du dipropylacétate de sodium (Dépakine) dans l'épilepsie de l'enfant. Congrès de Psych. et de Neurol. de la langue française, LXV Session, Dijon, juillet 1967, 39-42.
55. Lanse(J.W.) et al.: Sodium valproate in the management of intractable epilepsy: comparison with Clonazepam. Proc. Aust. Assoc. Neurol., 1975, 12, 55-60. (traduction)
56. Lockard(J.S.), Uhler(V.), DuCharme(L.L.), Farquhar(J.A.) and Huntsman(B.J.): Efficacy of standard anticonvulsants in monkey model with spontaneous motor seizures. Epilepsia, 1975, 16, 301-317.
57. Lockard(J.S.), Congdon(W.C.), DuCharme(L.L.) and Huntsman(B.J.): Prophylaxis with diphenylhydantoin and phenobarbital in alumina-gel monkey model. I. Twelve months of treatment: seizure, EEG, blood, and behavioral data. Epilepsia, 1976, 17, 37-47.
58. Lockard(J.S.), DuCharme(L.L.), Congdon(W.C.) and Franklin(S.C.): Prophylaxis with diphenylhydantoin and phenobarbital in alumina-gel monkey model. II. Four-month follow-up period: seizure, EEG, blood, and behavioral data. Epilepsia, 1976, 17, 49-57.
59. Lockard(J.S.), Levy(R.H.), Indravadan(H.P.), DuCharme(L.L.) and Congdon(W.C.): Dipropylacetic acid and ethosuximide in monkey model: quantitative methods of evaluation. In: Quantitative Analytic Studies in Epilepsy, Raven Press, édit., New York, 1976.
60. Loiseau(P.), Brachet(A.) and Henry(P.): Concentration of dipropylacetate in plasma. Epilepsia, 1975, 16, 609-615.

61. Mairlot(F.): Observations cliniques sur l'effet de l'acide dipropylacétique dans les manifestations épileptiques et caractérielle. Rev. Neuropsychiatr. Infant., 1970, 18, 269-278.
62. Malgouyres(J.): Contribution à l'étude de l'acide n-dipropylacétique chez l'enfant en milieu psychiatrique. Evaluation clinique et électroencéphalographique. Thèse de Doct. en Méd., Toulouse, 1970.
63. Mao(C.C.), Guidotti(A.) and Costa(E.): Interaction between gamma-aminobutyric acid and guanosine cyclic 3',5'-monophosphate in rat cerebellum. Mol. Pharmacol., 1974, 10, 736-745.
64. Marcus(E.M.), Watson(C.W.) and Simon(S.A.): An experimental model of some varieties of petit mal epilepsy. Electrical-behavioral correlation of acute bilateral epileptogenic foci in cerebral cortex. Epilepsia, 1968, 9, 233-248.
65. Matthes(A.) and Schmutterer(J.): Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum: dipropylsäure. Dtsch. Med. Wochenschr., 1971, 96, 63-66.
66. Meinardi(H.): Clinical trials of anti-epileptic drugs. Psychiatr. Neurol. Neurochir., 1971, 74, 141-151.
67. Meinardi(H.), Hanke(N.F.J.) and Beveren(J.): Sodium di-n-propylacetate: estimation of effective serum levels. Pharm. Weekbl., 1974, 109, 45-47.
68. Meunier(G.), Carraz(G.), Meunier(Y.), Eymard(P.) et Aimard(M.): Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. Thérapie, 1963, 18, 435-438.
69. Millichap(J.G.): Relation of laboratory evaluation to clinical effectiveness of antiepileptic drugs. Epilepsia, 1969, 10, 315-328.
70. Miribel(J.) et Marinier(R.): Modifications électro-encéphalographiques chez des enfants épileptiques traités par le Dépakine. Rev. Neurol., 1968, 119, 313-320.
71. Morice(J.) et al.: Notre expérience du dipropylacétate de sodium en thérapeutique neuro-psychiatrique ambulatoire. Thérapie, 1968, 23, 971-973.
72. Mutani(R.), Doriguzzi(T.), Fariello(R.) et Furlan(P.M.): Azione antiepilettica del sale di sodio dell'acido n-dipropilacetico. Studio sperimentale sul gatto. Riv. Patol. Nerv. Ment., 1968, 89, 24-33.
73. Mutani(R.), Fariello(R.): Effetti dell'acido n-dipropil-

acetico sull'attività del focus epilettogeno corticale da cobalto. Riv. Patol. Nerv. Ment., 1968, 89,34.

74. Niedermeyer(E.) and Uematsu(S.): Electroencephalographic recordings from deep cerebellar structures in patients with uncontrolled epileptic seizures. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1974, 37, 355-365.
75. Nieto Barrera(M.): Valoracion clinica de la accion antiepileptica del dipropilacetati de sodio (DPA). Revista Clinica Espanola, 1971, 121, 373-376.
76. Nieto Barrera(M.), Lavia Rapp(H.) et Perrira Lopez (L.): Crisis con afectacion del lenguaje en la infacia. Med. Clin. Esp., 1975, 65, 184-191.
77. Obata(K.) and Takeda(K.): Release of gamma-aminobutyric acid into the fourth ventricle induced by stimulation of the cat's cerebellum. J. Neurochem., 1969, 16, 1043-1047.
78. Obata(K.): Release of GABA into the fourth ventricle. In: GABA in Nervous System Function, Raven Press, edit., New York, 1976, 251-254.
79. Patry(G.) et Naquet(R.): Action de l'acide dipropyl-acétique chez le Papio-Papio photosensible. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1971, 49, 568-572.
80. Pazzaglia(P.) et Lugaesi(E.): Il Depakine (dipropil-acetato de sodio) nel trattamento delle epilessie ribelli agli altri farmaci, studio EEG-clinico di 35 casi seguiti per 3-12 mesi. Riv. Neurol., 1972, 42, 187-201.
81. Penry(J.K.): Principles for clinical testing of anti-epileptic drugs. Epilepsia, 1973, 14, 451-458.
82. Penry(J.K.), Porter(R.J.) and Dreifuss(F.E.): Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography, a study of 374 seizures in 48 patients. Brain, 1975, 98, 427-440.
83. Petsche(H.): Pathophysiologie und Klinik des Petit Mal. Toposkopische Untersuchungen zur Phänomenologie des Spike-Wave Musters. Wien Z. Nervenheilk., 1962, 19, 345-442.
84. Purpura(D.P.); Penry(J.K.), Tower(D.B.), Woodbury(D.M.) and Walter(R.): Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory Worker, Raven Press, edit., New York, 1972.
85. Reitan(r.M.): Manual for Administration of Neuro-psychological Test Batteries for Adults and Children. Neuropsychology Laboratory Indiana University Medical

Center, édit., Indianapolis, 1969.

86. Rey(A.): Monographies de Psychologie Clinique, Delachaux Niestlé, édit., Neuchâtel et Paris, 1952.
87. Rey(A.): L'Examen Clinique en Psychologie, Presses Universitaires de France. édit., Paris, 1964.
88. Richens(A.): A controlled trial of sodium valproate in severe epilepsy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1975, 39, 428.
89. Ritz(A.) and Jacobi(G.): Zur Behandlung kindlicher Epilepsien mit Dipropylelessigsäure (DPA). Fortschr. der Medizin, 1973, 91, 590.
90. Rosadini(G.), Gentilomo(A.), Perin(L.) et Rossi(G.F.): Recherches sur les effets de l'injection intra-carotidienne et intravertébrale d'amytal sur les décharges convulsives EEG. Neuro-chirurgie, 1967, 13, 537-546.
91. Salzarulo(P.) et Lairy(G.C.): Etude EEG et clinique du Dépakine chez des malades présentant des crises comitiales et/ou des troubles psychiques. Riv. di Neurologica XLIV, 1974, 2, 77.
92. Sawaya(M.C.B.), Horton(R.W.) and Meldrum(B.S.): Effects of anticonvulsant drugs on the cerebral enzymes metabolizing GABA. Epilepsia, 1975, 16, 649-655.
93. Schneble(H.): Behandlung atypischer Absencen mit einer Succinimid Dipropylacetat Kombination. Dtsch. Med. Wochenschr., 1975, 100/30, 1564-1567.
94. Schobben(F.), Van Der Kleijn(E.) and Gabreëls(F.J.M.): Pharmacokinetics of di-n-propylacetate in epileptic patients. Europ. J. Clin. Pharmacol., 1975, 8, 97-105.
95. Scollo-Lavizzari(G.) and Corbat(F.): A clinical note on a new antiepileptic, Depakine. Europ. Neurol., 1970, 4, 312-317.
96. Scott(D.F.), Lloyd(M.H.), France(M.), Hamilton(C.) and Cohen(R.D.): Sodium valproate (Epilim) in the treatment of intractable epilepsy, including some observations on blood levels. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1975, 39, 429.
97. Simler(S.), Ciesielski(L.), Maitre(M.), Randrianarisoa(H.), and Mandel(P.): Effect of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain gamma-aminobutyric acid level. Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 1701-1708.
98. Simon(D.) and Penry(J.K.): Sodium di-n-propylacetate

(DPA) on the treatment of epilepsy: a review.
Epilepsia, 1975, 16, 549-573.

99. Suzuki(M.) et al.: A double-blind comparative trial of sodium dipropylacetate and ethosuximide in epilepsy in children - with special emphasis on pure petit mal seizure. Med. Prog., 1972, 82, 470-488 (traduction).
100. Swinyard (E.A.), Heaton(D.), Cheininaut(R.) and Woodhead(J.): The pharmacology of dipropylacetic acid sodium with special emphasis on its effects on the central nervous system. University of Utah College of Pharmacy, édit., Salt Lake City, 1964, 1-23.
101. Tanaka(T.) et Lanke(H.): L'effet d'embrassement (kindling effect) par stimulation amygdalienne chez le chat et le rat. Rev. Electroenceph. Neurophysiol. Clin., 1975, 5, 41-44.
102. Tower(D.B.): GABA and seizures: clinical correlates in man. In: GABA in Nervous System Function, Raven Press, édit., New York, 1976, 473.
103. Vidart(L.) et al.: Résultats obtenus par le DPA à l'Hôpital de Jour pour Epileptiques de Creteil. Ann. Med. Psychol., 1969, 1, 684-695.
104. Völzke(E.) and Doose(H.): Dipropylacetate (Depakine, Ergenyl) in the treatment of epilepsy. Epilepsia, 1973, 14, 185-193.
105. Wechsler(D.): Manual for the Wechsler Child Intelligence Scale, Psychological Corporation, édit., New York, 1968.
106. Clinical and pharmacological aspects of Sodium Valproate (Epilim) in the treatment of epilepsy. Proceedings of a Symposium held at Nottingham University, 23-24 septembre, 1975.
107. Symposium international sur le traitement de l'épilepsie et des troubles du comportement. Madrid, 6-7 décembre, 1974.
108. Zazzo(R.) et al.: Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant, Delachaux et Niestlé, édit., Neuchâtel et Paris, 1964.

